



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Trabalho de Conclusão de Curso



**CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO DE
DISPERSÕES SÓLIDAS DE NIFEDIPINO OBTIDAS POR
SECAGEM POR ASPERSÃO**

Lays de Oliveira Baltazar

João Pessoa – PB
Setembro 2013

Lays de Oliveira Baltazar

**CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO DE
DISPERSÕES SÓLIDAS DE NIFEDIPINO OBTIDAS POR
SECAGEM POR ASPERSÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba, como requisitos para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador:

Profa. Dr. Fabio Santos de Souza

João Pessoa – PB

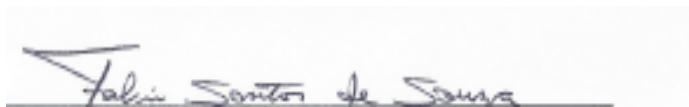
Setembro 2013

Lays de Oliveira Baltazar

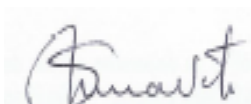
**ESTUDO DE ESTABILIDADE DE DISPERSÕES SÓLIDAS
DE NIFEDIPINO OBTIDAS POR SPRAY-DRIER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba, como requisitos para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Aprovada em 13/09/2013



Profa. Dr. Fabio Santos de Souza
Orientador



Dr. Severino Antônio de Lima Neto
Examinador



Prof. Dr. Ionaldo José Lima Diniz Basílio
Examinador

B197c Baltazar, Lays de Oliveira.

Caracterização do estado sólido de dispersões sólidas de nifedipino obtidas por secagem por aspersão / Lays de Oliveira Baltazar. – João Pessoa : [s.n.], 2013.
58 f. : il.

Orientador: Fabio Santos de Souza.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Nifedipino. 2. Análise térmica. 3. Estabilidade.

*Dedico este trabalho aos meus pais Valdemir
e Gleidilene que, mesmo longe, estão
sempre presente em minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao bom **Deus** que me ilumina e me guia;

Agradeço aos meus pais **Valdemir e Gleidilene**, e aos meus irmãos **Bruno e Thaís** pelo amor, a paciência, e a confiança que tiveram em mim;

A **toda minha família** pelo incentivo;

Ao meu namorado e amigo **Victor Vilela** com seu amor e carinho, por aconselhar e ajudar a acreditar que tudo vai dar certo;

Ao **Prof.Fábio Santos Souza**, pela orientação, que mesmo com seu tempo escasso sempre esteve disposto a ajudar;

Aos **colegas** de Laboratório de Controle de Qualidade (LUDEM) em especial a **Taynara Batista** e a **Renata Leite** pelo apoio e dedicação;

Aos **meus amigos**, mesmo distantes, que me apoiaram e comemoraram cada etapa vencida em minha vida;

À **Universidade Federal da Paraíba** pela estrutura física;

RESUMO

O nifedipino droga praticamente insolúvel em água usada terapeuticamente como antagonista de canais de cálcio para o tratamento de angina e agente anti-hipertensivo. Este estudo tem como finalidade a caracterização do estado sólido e estabilidade térmica do nifedipino, como de suas dispersões sólidas (DS) obtidas através do método de secagem por aspersão, investigando as interações físicas fármaco-carreadores, correlacionando os dados térmicos e de difratometria de Raios X, além da quantificação do fármaco liberado no processo de dissolução. Para tanto, fizemos uso das técnicas termoanalíticas Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), DSC fotovisual, Análise Térmica Diferencial (DTA) e Termogravimétrica (TG). As dispersões sólidas foram preparadas pelos métodos de secagem por aspersão com diferentes carreadores, lauril sulfato de sódio (LSS), polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol 400 e 6000 (PEG 400 e PEG 6000). Tanto as curvas TG dinâmicas como as curvas de DTA dos carreadores e das DSs foram obtidas na razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. As curvas DSC do fármaco evidenciaram a fusão ocorrendo na faixa relatada na literatura, enquanto que suas curvas DTA e TG dinâmica mostram diferenças das faixas de temperaturas de termod decomposição com o aumento da razão de temperatura. Observou-se que as DS com PVP K30, PEG 400 e PEG 6000 apresentaram uma maior estabilidade em relação ao fármaco cristalino. Os difratogramas das DS mostraram um padrão de difração de substância amorfa, diferentemente do fármaco. As dispersões sólidas, com LSS, PVP resultaram em uma aumento na taxa de dissolução em relação ao fármaco ($43\% \pm 1,06$ e $18\% \pm 6,94$ aos 5 minutos, respectivamente) no meio USP tampão fosfato pH 7,5, e no meio USP fluido gástrico sem enzima pH 1,2 com 0,5% (m/v) de lauril sulfato de sódio ($62,43\% \pm 7,01$ e $27,90 \pm 2,7$ aos 5 minutos), em comparação com fármaco ($0,45\% \pm 0,24$ aos 5 minutos).

Palavras-chave: Nifedipino, Análise térmica, estabilidade.

ABSTRACT

The drug nifedipine practically insoluble in water used therapeutically as calcium antagonists for the treatment of angina and anti-hypertensive agent. This study aimed at the characterization studies of the solid state and thermal stability of nifedipine, as its solid dispersions (SD) obtained by spray drying, investigating the physical interactions of the drug and the excipients, correlating the thermal data and X-ray diffraction, as well as the quantification of the drug released in the process of dissolution. For this purpose, we use the thermal analysis Differential Scanning Calorimetry (DSC) DSC photovisual, Differential Thermal Analysis (DTA) and thermogravimetry (TG). Solid dispersions were prepared by spray drying with different excipients, sodium lauryl sulfate (SLS), polyvinyl pyrrolidone (PVP), polyethylene glycol 400 and 6000 (PEG 400 and PEG 6000). Both the dynamic TG and DTA curves of excipients and SDs were obtained at heating rate $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$. DSC curves showed the drug fusion occurring in the range reported in the literature, while its dynamic TG and DTA curves show differences in the thermodecomposition temperature ranges with increasing ratio. It was observed that DS had a higher stability compared to the pure drug. The XRD patterns of the DS showed diffraction pattern of amorphous substance, unlike the pure drug. In dissolving the solid dispersion, both with PVP as the LSS resulted in increased dissolution of nifedipine ($43\% \pm 1.06$ and $18 \pm 6.94\%$ after 5 minutes, respectively) in the middle of USP phosphate buffer pH 7.5, and means USP gastric fluid without enzyme pH 1.2 with 0.5% (w / v) Sodium Lauryl Sulfate ($62.43\% \pm 7.01$ and 27.90 ± 2.7 after 5 minutes) compared with drug ($0.45\% \pm 0.24$ at 5 minutes).

Key Words: Nifedipino, thermal analysis, stability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fórmula estrutural da Nifedipino	16
Figura 2: Estrutura química das impurezas encontradas nas amostras de Nifedipino	16
Figura 3: Estrutura química dos PEGs	20
Figura 4: Estrutura química do PVP	21
Figura 5: Estrutura química do LSS	21
Figura6: Curvas calorimétricas do insumo nifedipino nas razões de aquecimento de 2, 5, 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	35
Figura 7: Imagens do DSC-fotovisual do nifedipino	36
Figura 8: Curvas de DTA do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C.min ⁻¹	37
Figura 9: Curvas termogravimétricas dinâmicas do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	39
Figura 10: Curvas TG isotérmica do nifedipino nas temperaturas de 180, 190, 200, 210, 220 °C.min ⁻¹	41
Figura 11. Curvas de DTA do NFD e dos carreadores na razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ até 250 °C	42
Figura 12: Curvas de DTA das dispersões sólidas com os carreadores LSS, PVP, PEG 6000 e PEG 400	43
Figura 13: Curvas termogravimétricas dinâmicas do nifedipino e dos adjuvantes tecnológicos na razão de 10 °C.min ⁻¹	44
Figura 14: Curvas de TG das dispersões sólidas com os carreadores LSS, PVP, PEG 6000e PEG 400	45
Figura 15: Perfil de dissolução das dispersões sólidas no meio de dissolução USP tampão fosfato pH 7,5	48
Figura 16: Perfil de dissolução das dispersões sólidas no meio de dissolução USP fluido gástrico	49
Figura 17: Difratoograma do nifedipino	50
Figura 18: Difratoograma do nifedipino e das dispersões sólidas	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variação da temperatura do pico, <i>onset</i> e <i>endset</i> de pico de fusão do nifedipino nas razões 5,10,20,40 °C.min ⁻¹	36
Tabela 2. Dados das curvas térmicas diferenciais do pico de fusão do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	38
Tabela 3. Dados das curvas termogravimétricas dinâmicas do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	39
Tabela 4. Valores da constante cinética de perda de massa para o nifedipino	41
Tabela 5. Temperaturas do pico fusão e entalpias correspondentes do nifedipino e das dispersões sólidas	43
Tabela 6. Principal faixa de decomposição térmica do nifedipino e das dispersões sólidas	46
Tabela 7. Representação dos dados termogravimétricos do nifedipino e das dispersões sólidas	46
Tabela 8. Avaliação do percentual de nifedipino liberado em dissolução utilizando o meio USP tampão fosfato pH 7,5	48
Tabela 9. Mostras o percentual de nifedipino liberado em dissolução utilizando o USP fluido gástrico sem enzima pH 1,2 com 0,5% (m/v) de lauril sulfato de sódio	49

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Fundamentação teórica	15
2.1. Nifedipino	15
2.1.1 Propriedades Farmacológicas	15
2.1.2 Propriedades Físico-químicas	15
2.2. Dispersão Sólida	17
2.2.1 Carreadores	19
2.2.2. Estabilidade das dispersões sólidas	21
2.3. Análise Térmica	24
2.3.1. Termogravimetria (TG)	24
2.3.2. Análise Térmica Diferencial	25
2.3.3. Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)	26
2.4. Dissolução	27
2.5. Difração de Raio X	28
3. Objetivos	29
3.1. Objetivo Geral	29
3.2. Objetivos Específicos	29
4. Metodologia	30
4.1. Materiais	30
4.2. Métodos	30
4.2.1. Preparação das dispersões sólidas	30
4.2.3. Análise Termica Diferencial (DTA)	31
4.2.4. Termografimetria (TG)	32
4.2.5. Dissolução do Fármaco Nifedipino e dispersão sólida	33
4.2.6. Difração de Raio X	33
5.Resultado e Discussão	34
5.1. Caracterização do Nifedipino	34
5.1.1. Dados calorimétricos (DSC)	34
5.1.2. Dados Calorimétricos acoplado ao sistema fotovisual	35

5.1.3. Estudos Térmicos Diferencial (DSC)	36
5.1.4. Dados Termogravimétrico (TG)	37
5.1.4.1. Investigação da Cinética pelo método de Ozawa	39
5.1.4.2 Investigação da Cinética pelo método de Arrhenius	39
5.2. Caracterização das dispersões sólidas	41
5.2.1 Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)	41
5.2.2. Dados Termogravimétricos (TG)	43
5.3. Dissolução das dispersões sólidas	46
5.4. Estudos de Difração de Raio X (DRX)	48
6. Conclusão	50
Referências	51

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a hipertensão arterial, constitui um dos maiores problemas de saúde prevalentes. O tratamento da hipertensão pode ser realizado com ou sem a utilização de medicação, e um tratamento farmacológico incluindo vários grupos de compostos farmacêuticos, por exemplo, diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonista dos receptores de angiotensina II (FILHO *et al*, 2009).

O Nifedipino, cujo nome químico é dimetil-1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinodicarboxilato, bloqueia os canais de cálcio no miocárdio e nas células musculares lisas vasculares, induzindo vasodilatação e redução da resistência periférica. Estas propriedades fazem o nifedipino altamente efetivo no manejo da angina e hipertensão arterial (NÚÑEZ-VERGARA *et al.*, 2002).

Os anti-hipertensivos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos. Diante disso, a qualidade do produto farmacêutico é de vital importância para segurança do paciente. A presença de impurezas pode influenciar a eficácia e segurança dos produtos farmacêuticos. As impurezas e os potenciais produtos de degradação podem provocar mudança química, farmacológica e alterar as propriedades toxicológicas dos medicamentos, tendo um impacto significativo sobre a qualidade e segurança do produto (IVANA *et al*, 2006).

Sem dúvida, um dos maiores desafios das indústrias farmacêuticas, é a produção de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia comprovadas, conforme determinam os órgãos sanitários reguladores, atendendo, portanto, as perspectivas de seus consumidores quando se trata de assegurar o restabelecimento da saúde dos indivíduos, seu bem-estar e qualidade de vida (GOODMAN; GILMAN, 2006).

A pré-formulação é a primeira etapa do desenvolvimento racional de uma forma farmacêutica e se ocupa da investigação do comportamento físico-químico de um insumo farmacêutico ativo isoladamente e combinado às outras substâncias presentes na formulação, tendo como objetivo gerar informações

que auxiliem o pré-formulador a desenvolver uma forma farmacêutica estável e com características de biodisponibilidade adequadas. Um estudo de pré-formulação bem elaborado inclui avaliação das propriedades organolépticas, pureza, tamanho, forma e área superficial das partículas, solubilidade, dissociação, parâmetros de absorção, propriedades cristalinas, polimorfismo, análise de estabilidade e interações entre fármaco e carreadores (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Adicionalmente, não se pode esquecer que a seleção de carreadores compatíveis com o cumprimento dos objetivos propostos para a forma farmacêutica é de fundamental importância nos estudos de pré-formulação de um medicamento, uma vez que a seleção inadequada de carreadores pode, além de ter um impacto sobre a estabilidade e propriedades físico-químicas e organolépticas do produto final, diminuir a biodisponibilidade do fármaco, comprometendo sua eficácia clínica, ou resultar em fenômeno inverso, aumentando a possibilidade de ocorrência de reações indesejáveis (MACEDO, 2008).

Os estudos na fase de pré-formulação inclui a estabilidade no estado sólido do fármaco isolado e a estabilidade na presença dos carreadores. Estas etapas são realizadas para reduzir ou prevenir a ocorrência de deterioração devida à hidrólise, oxidação e outros processos (STULZER & SILVA, 2006).

A monitorização da estabilidade dos medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante a validade. A segurança e a eficácia também podem ser avaliadas, através do monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade (SILVA *et al*, 2009).

No entanto, cada componente presente na formulação, ativo ou não, pode afetar a estabilidade de um produto. Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento e às condições ambientais e de transporte podem influenciar na estabilidade do produto, como os fatores externos aos quais o produto está exposto: tempo, temperatura, luz e oxigênio, umidade, material de acondicionamento, microorganismos e

vibração, assim como, os fatores relacionados à própria natureza das formulações e, sobretudo à interação de seus ingredientes entre si e ou com o material de acondicionamento resultando em incompatibilidades de natureza física ou química (ANVISA, 2004).

A escolha de uma metodologia analítica adequada é de fundamental importância para se proceder ao controle de qualidade de uma substância ativa, como tal, ou sob uma determinada forma farmacêutica. Um método analítico devidamente validado fornece informações confiáveis e interpretáveis sobre a amostra. Nesse sentido, a monitorização da estabilidade dos medicamentos é um dos métodos mais eficazes para avaliação, previsão e prevenção de problemas relacionados à qualidade do produto durante a validade. A segurança e a eficácia também podem ser avaliadas, através do monitoramento da formação de produtos de degradação, que podem gerar perda de atividade terapêutica ou toxicidade (SANTOS, 2008; SILVA *et al.*, 2003).

Portanto, esse trabalho propõe a obtenção de um produto intermediário, e com isso estudar as características intrínsecas do fármaco e seus adjuvantes tecnológicos, através das técnicas termoanalíticas e difração de raio x, e avaliar os perfis de dissolução obtidas comparando-os com o fármaco cristalino.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Nifedipino

2.1.1. Propriedades farmacológicas

A nifedipino é o éster dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetilpino -4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico, derivado das dihidropiridinas, que atua farmacologicamente por bloqueio de canais de cálcio (LARINI, 2008; PITT, 1997; REVES *et al*, 1982).

Ela foi utilizada inicialmente, no tratamento da angina e atualmente, é também utilizada como agente antihipertensivo (SORKIN *et al*, 1985; DE LUCIA *et al*, 2007).

A nifedipino liga-se aos canais de cálcio presentes nas células musculares cardíacas e vasculares e inibe o influxo transmembranar de cálcio, resultando em diminuição das contrações musculares e consequente vasodilatação arterial periférica (ROSENDORFF *et al*, 2007; CROOM *et al*, 2006).

A absorção desse fármaco é quase completa, 90% da dose é absorvida quando administrada oralmente, mas sua biodisponibilidade é reduzida devido ao metabolismo hepático de primeira passagem, em torno de 60 a 75%, além disso, ele liga-se fortemente, as proteínas plasmáticas, de 92 a 98% (GOODMAN & GILMAN, 2006; KOROLKOVAS, 2008; PFIZER, 2003).

2.1.2. Propriedades físico-químicas

A nifedipino é um ácido fraco ($pK_a = 3,93$) e apresenta-se como um pó cristalino, amarelo, inodoro e insípido, praticamente insolúvel na água ($\sim 10\mu\text{g} / \text{mL}$ em água a 37°C), facilmente solúvel na acetona e ligeiramente solúvel no etanol (FRIEDRICH, H. *et al*, 2005; (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O nifedipino, exposto à luz do dia e a certos comprimentos de onda da luz artificial, converte-se imediatamente num derivado da nitrosopenilpiridina. A

exposição à luz ultravioleta provoca a formação de um derivado da nitrofenilpiridina (FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII, 2002). A fórmula estrutural é apresentada na Figura 1.

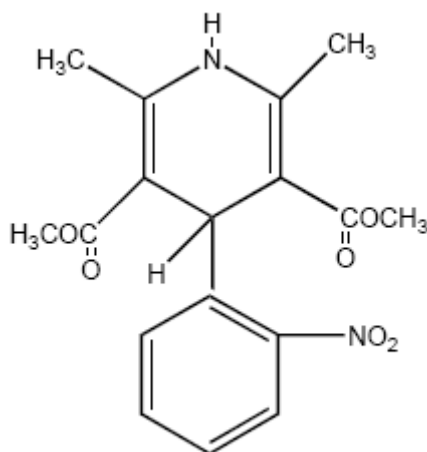


Figura. 1. Fórmula estrutural da Nifedipino $C_{17}H_{18}N_2O$ (éster dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetilpino -4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinocarboxílico).

Apresentando peso Molecular de 346,33 (USP 34, 2011), e faixa de fusão entre 172 e 175°C, segundo Merck Index (1996).

As impurezas que podem se encontradas são: A (R = NO₂): dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil) piridina-3,5-dicarboxilato (análogo da nitrofenilpiridina), B (R = NO): dimetil 2,6-dimetil-4-(2-nitrosofenil) piridina-3,5-dicarboxilato (análogo da nitrosofenilpiridina), C: metil 2-(2 nitrobenzilideno)-3-oxobutanoato e D: metil 3-aminobut-2-enoato (FARMACOPÉIA BRITÂNICA,2003).

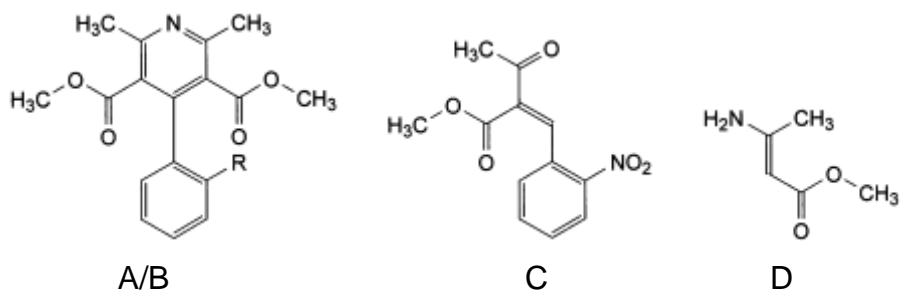


Figura. 2 – Fórmula estrutural química das impurezas encontradas nas amostras de Nifedipino.

2.2. Dispersão Sólida

A primeira descrição de dispersões de sólidos foi de Sekiguchi e Obi, em 1961. Eles observaram que a formulação de misturas eutéticas melhorava a taxa de libertação do fármaco e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de drogas fracamente solúveis em água. Mais tarde, Levy(1963) e Kaning (1964) desenvolveram sistemas de dispersão sólida, contendo manitol como transportador, através da preparação de dispersões moleculares em vez de utilizar misturas eutéticas.

No final dos anos sessenta Simonelli, 1969 e Chiou, 1969 observou-se que as dispersões sólidas, onde o fármaco foi mantida no estado cristalino, não pode ser tão eficaz como a amorfa, pois as primeiras eram mais termodinamicamente estáveis. Portanto, uma segunda geração de dispersões sólidas apareceu, contendo transportadores amorfos em vez de cristalinos.

Na terceira geração as dispersões são destinadas a conseguir um maior grau de biodisponibilidade e estabilizar os fármacos pouco solúvel em água, evitando a recristalização da droga (VASCONCELOS et al, 2007).

A fraca solubilidade dos fármacos em água e sua baixa taxa de dissolução em fluidos aquosos gastro-intestinais, muitas vezes levam a biodisponibilidade insuficiente (URBANETZ & LIPPOLD, 2005). No campo de produtos farmacêuticos a tecnologia de dispersão sólida (SD_s) é uma das técnicas mais comuns para aumentar temporariamente a solubilidade da droga nos fluidos gastrointestinais, que conduz a uma melhoria na absorção e na biodisponibilidade do fármaco com baixa solubilidade aquosa (YOSHIDA *et al*, 2012).

Dispersões sólidas representam uma útil técnica farmacêutica para aumentar a dissolução, absorção, biodisponibilidade e eficácia terapêutica dos fármacos pouco solúvel em água. Vários mecanismos envolvidos no aumento de solubilidade do fármaco incluem a redução do tamanho de partícula ou

tamanho molecular e, e convertem as formas cristalinas do fármaco em forma amorfa (MAESTRELI et al, 2004; VALIZADEH et al, 2007).

Vários carreadores hidrófilos, tais como polietilenoglicóis, polivinilpirrolidona, hidróxi-propil-metil celulose, gomas, sacarose, manitol e ureia têm sido investigadas para a melhoria da dissolução e biodisponibilidade de fármacos pouco solúvel (TANTISHAIYAKUL et al, 1999; WEUTS et al, 2005; BARZEGAR-JALALI et al, 2012). Também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (SETHIA & SQUILANTE, 2003).

As DS_s podem ser definidas como misturas moleculares de fármaco pouco solúvel em água em carreadores hidrofílicos, os quais apresentam um melhor perfil de liberação do fármaco, devido às propriedades dos polímeros utilizados na pré-formulação (VASCONCELOS et al, 2007).

Os métodos de fusão e o solvente de evaporação são os dois processos principais para a preparação de dispersões sólidas.

Sekiguchi & Obi foram os primeiros a utilizar um processo de fusão consistindo na fusão do fármaco no interior da matriz seguido por arrefecimento e pulverização do produto obtido. No processo de fusão, a mobilidade molecular da transportadora é elevada o suficiente para alterar a incorporação da droga.

O método de evaporação do solvente consiste na solubilização da droga e do veículo em um solvente volátil que é mais tarde evaporado. Neste método, a decomposição térmica do fármaco ou do carreador pode ser evitada, uma vez que a evaporação do solvente orgânico ocorre à baixa temperatura. Um processo básico de preparação de dispersões sólidas deste tipo consiste de dissolver o fármaco e o carreador num comum solvente, tal como etanol, clorofórmio ou uma mistura de etanol e diclorometano. Diferenças nos processos de evaporação de solvente estão relacionados com o procedimento de evaporação de solvente, o que geralmente incluem secagem à vácuo, aquecimento da mistura numa placa de aquecimento, evaporação do solvente a baixa temperatura, a utilização de um evaporador rotativo, uma corrente de

azoto, a secagem por pulverização, liofilização e a utilização de fluido supercrítico (VASCONCELO *et al*, 2007).

2.2.1 Carreadores

Os candidatos ideais para formular uma dispersão sólida de fármacos pouco solúveis são identificados pelas suas propriedades físico-químicas, como o ponto ou entalpia de fusão, parâmetros de solubilidade, coeficiente de partição e diferentes solubilidades durante estudos de pré-formulação e também pelo processo desejado (PAUDEL *et al*, 2012).

A maior parte dos carreadores utilizados para formulações de dispersão sólida são compostos poliméricos hidrófilos que servem principalmente, como inibidor de cristalização através da diminuição da mobilidade molecular da forma amorfa de um fármaco disperso na matriz e, portanto, pode sustentar a solubilidade aumentada, mantendo supersaturação gerada durante a dissolução *in vitro* e depois a administração por via oral no ambiente gastrointestinal (PAUDEL *et al*, 2012)

Os carreadores, tradicionalmente, utilizados tem sido os solúveis em água como polietilenoglicol (PEG) ou polivinilpirrolidona (PVP) ou materiais com baixo de peso molecular, como os açúcares (CRAIG, 2002).

Polietilenoglicol (PEG)

São polímeros de óxido de etileno, com a fórmula empírica: $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$, onde m representa a média dos números de grupos oxietileno (ROWE, 2009). Figura 3.

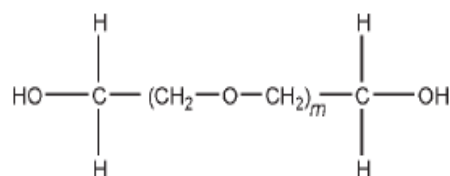


Figura. 3. Fórmula estrutural dos PEGs (ROWE, 2009).

Os PEG's são utilizados como base de pomada; plastificantes; base de supositório; lubrificante para comprimidos e cápsulas e até mesmo, a depender da concentração como co-solvente, dado o baixo ponto de fusão de alguns PEGs (ROWE, 2009).

De acordo com Yam e cols.(2011) polietilenoglicóis são polímeros excelentes biocompatibilidade e exibem uma combinação de propriedades hidrofílicas e lipofílicas. Dependendo do seu peso molecular, os polímeros de PEG encontram-se como líquidos viscosos e incolores (peso moleculares inferior a 100 Da) como ceras e sólidos altamente cristalinos (peso molecular inferior de até 10.000.000 Da).

Polivilpirolidona (PVP)

É um polímero sintético que consiste essencialmente de grupos lineares de 1-vinil-2-pirrolidinona, devidos aos diferentes graus de polimerização resulta em polímeros que de vários pesos moleculares que se diferenciam pela sua viscosidade em solução aquosa (ROWE, 2009). Figura 4.

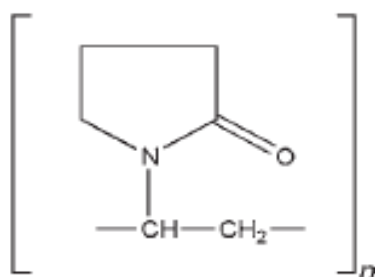


Figura. 4. Fórmula estrutural do PVP (ROME, 2009).

Lauril sulfato de sódio (LSS)

O LSS é um agente surfactante aniônico utilizado numa ampla gama de formulações farmacêuticas, com propriedade de molhagem excelentes em toda a faixa pH (TAHA,2008). Apresenta-se como um pó branco ou flocos brancos ou creme a marelo pálido, com um toque suave, é um tensoativo, tem sabor amargo e um leve odor de substâncias gordurosas. Figura 5.

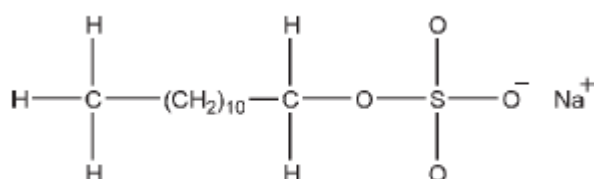


Figura. 5. Fórmula estrutural do LSS (ROWE, 2009).

2.2.2. Estabilidade das dispersões sólidas

O aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, administrado por via oral persiste como um grande desafio no desenvolvimento de medicamentos. A melhoria da solubilidade tem desempenhado um papel de fundamental importância no alcance deste objetivo, tornando esta área de desenvolvimento tecnológica cada vez mais desafiadora (SERAJUDDI, 1999).

Além de algumas limitações relacionadas a métodos de preparação, tais como fabricação e aumento na escala do processo de fabricação. A estabilidade física é o mais preocupante problema que afetam as DSs. A forma amorfa do DSs é preferível para aumentar a solubilidade do fármaco. Infelizmente, este estado amorfo é menos estável que o estado cristalino, resultando na recristalização do fármaco no processo de fabricação e nas condições de armazenamento (VASCONCELOS, 2007). No processo de fabricação, ocorre a recristalização subsequente a partir da SD, se o fármaco for dissolvido com solubilidade excessiva num carreador. Em condições de armazenamento propensas à umidade, o fármaco estar sobre um alto risco de

molhabilidade molecular, fato que pode levar o estado amorfo a mover-se para nível de energia mais alto, ou seja, a recristalização. A solubilidade e a miscibilidade da droga no polímero estão diretamente relacionados com a estabilização de um fármaco amorfo contra a cristalização (QUIAN, 2010).

Os polietilenoglicol (PEGs) são amplamente utilizados como carreadores para as dispersões sólidas por ter baixo ponto de fusão, rápida taxa de solidificação, a capacidade de formar soluções sólidas, baixa toxicidade e baixo custo (BETAGERI & MAKARLA, 1995; CHIOU & RIEGELMANN, 1969; CRAIG, 1990; DOSHI et al., 1999).

A capacidade para estabilizar o estado amorfo de drogas devido inibição de recristalização de drogas, bem como uma solidificação rápida e baixa toxicidade favorece os polímeros polivinilpirolidona-acetato de vinilo (PVPVA) e polivinilpirrolidona (PVP) para a preparação de dispersões sólidas (FRIEDRICH, 2004; SHAMBLIN & ZOGRAFI, 1998; YOSHIOKA et al., 1995).

A recristalização de DS em dispersões amorfas sólidas pode levar a uma perda da taxa de dissolução e, conseqüentemente reduziu a biodisponibilidade. A avaliação do risco de uma formulação de dispersão sólida amorfa no início do programa de desenvolvimento não só pode ajudar na orientação de estratégias de desenvolvimento, mas também apontam elementos críticos na formulação final (Kennedy et al, 2008).

A estabilidade fisicoquímica de uma dispersão sólida depende do nível de interação molecular entre a droga e o veículo. Do ponto de vista da formulação, os seguintes fatores devem ser considerados para alcançar a estabilidade física ótima (GUO et al, 2013).

1. As fases intrínsecas de estado sólido e a estabilidade do DS;
2. As propriedades físico-químicas do transportador, que incluem peso molecular, cristalinidade, ponto de fusão ou temperatura de transição vítrea, hidrofiliabilidade, higroscopicidade, formação de ponte de hidrogênio, grupo funcional ácido ou base para interação iônica, e impureza;
3. A carga de droga (ou a proporção em peso do fármaco para carreadores) na dispersão sólida. Geralmente maiores estabilidade física pode ser conseguida com menor carga de fármaco. Isso irá minimizar as interações

entre as moléculas do fármaco em si para evitar a cristalização de drogas. Deve notar-se que a instabilidade química induzida pela interação com carreadores geralmente é inversamente proporcional à carga de fármaco, onde a pior degradação química é geralmente associada com a baixa carga de fármaco. A estabilidade física e química deve ser avaliada, especialmente para moléculas lábeis;

4. Métodos de fabricação. As transições de fase sólida (isto é, recristalização da forma amorfa) durante a fabricação processos podem ter um efeito significativo no desempenho das dispersões sólidas e as formas de dosagem subsequentes. O monitoramento em tempo real através do NIR, Raman podem beneficiar o desenvolvimento e controle em processo.

Além disso, a maioria dos polímeros utilizados em dispersões sólidas pode absorver a umidade depois de prontas, o que pode resultar em separação de fases, crescimento de cristais ou a conversão do estado amorfo para o estado cristalino durante o armazenamento. Isto pode resultar em diminuição da taxa de solubilidade e dissolução (VAN DEN MOOTER et al, 2011 ; WANG et al, 2007.)

Yang et al. (2010) em seu estudo produziram quatro diferentes dispersões sólidas amorfas Efavirenz para avaliar o efeito de PVP sobre a estabilidade física. Estas dispersões continham 13 %, 14%, 15% e 17% de PVP, que foram confirmadas por DSC sendo inicialmente amorfas. Após a secagem por aspersão sólida foram armazenadas na mesma temperatura (72°C) e UR (Umidade Relativa) (53%). Os dados experimentais mostram uma diminuição na taxa de recristalização com o aumento do teor de PVP.

A estabilidade física das formulações de droga é um dos atributos de qualidade que devem ser avaliados e otimizado durante o desenvolvimento farmacêutico.

2.3. ANÁLISE TÉRMICA

Análise térmica é definida como um conjunto de técnicas que permite medir as mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância ou material em função da temperatura ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (ARAÚJO, 2003).

O estudo de pré-formulação é o primeiro passo para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica. Porém, antes de transformar um fármaco em forma farmacêutica é necessário que ele seja química e fisicamente caracterizado. Dessa maneira os métodos termoanalíticos vêm sendo utilizados como ferramentas importantes na etapa de pré-formulação, oferecendo dados que permitem caracterizar a compatibilidade fármaco-fármaco, fármaco-excipiente, determinação de pureza, polimorfismo, bem como avaliar também a estabilidade de possíveis formulados (GIRON, 1997; GLASS, 2004).

A análise térmica é usada na indústria farmacêutica como uma técnica rápida e confiável para o controle de qualidade e para o desenvolvimento de novos fármacos. Ela é empregada na caracterização térmica de fármacos, na determinação de pureza, em estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas, na identificação de polimorfos, na avaliação de estabilidade e em estudos de decomposição térmica de fármacos e medicamentos (SOUZA, 2001; MACÊDO, 2002; SILVA, 2007; OLIVEIRA, 2010).

Dentre as técnicas termoanalíticas utilizadas na análise térmica podemos citar: a termogravimetria (TG), a calorimetria de varredura diferencial (DSC) e a análise térmica diferencial (DTA).

2.3.1. Termogravimetria (TG)

A termogravimetria é uma técnica em que se analisa a mudança de massa de uma substância em função da temperatura ou do tempo, em atmosfera controlada, à medida que a temperatura da amostra varia (em geral, linearmente com o tempo). Dados obtidos de uma curva de TG fornecem informações sobre a estabilidade térmica da amostra, dos seus produtos de

decomposição e sobre a cinética de decomposição dos processos físico-químicos que ocorrerem na amostra (HATAKEYAMA et al, 2002; SKOOG et al, 2002).

Os métodos termogravimétricos são classificados da seguinte forma:

- Dinâmico ou Não-Isotérmico: A perda de massa é registrada, de forma contínua, à medida que a temperatura aumenta. Este método tem sido utilizado para o estudo de decomposição térmica (MEDEIROS, 2001). É um método frequentemente utilizado na caracterização do comportamento térmico de materiais e substâncias, além disso, permite determinar parâmetros da cinética de reações heterogêneas: ordem de reação, energia de ativação e o fator de frequência (DOGAN, *et al.*)
- Isotérmico: A variação de massa da amostra é registrada em função do tempo, mantendo-se as temperaturas constantes (YOSHIDA, 1993). Esse método possibilita o cálculo da energia de ativação das reações ocorridas, quando o experimento é repetido em diferentes temperaturas (MEDEIROS, 2001).
- Quase-isotérmico: No instante em que se inicia a perda de massa da amostra ($\Delta m \neq 0$), a temperatura é mantida constante até que a massa se estabilize novamente ($\Delta m = 0$), o aquecimento é então, reiniciado e este procedimento pode ser repetido em cada etapa de decomposição (CONCEIÇÃO, 2000).

2.3.2. Análise térmica diferencial (DTA)

A análise térmica diferencial (DTA) é uma técnica de medição contínua das temperaturas da amostra e de um material de referência termicamente inerte, à medida que ambos são sujeitos a um gradiente de temperatura controlada, assim são registradas a diferença entre a temperatura da referência e da amostra, em função da temperatura ou do tempo, de forma linear (IONASHIRO, 2004; SKOOG *et al*, 1998).

Uma pequena quantidade da amostra e uma substância inerte de referência são colocadas dentro de cadinhos de alumina localizados acima dos

termopares da amostra e da referência, onde o forno é aquecido eletricamente (SKOOG *et al*, 1998).

O DTA é utilizado na determinação do comportamento térmico e composição de produtos industrializados. Como também, na formação de diagramas de fase e no estudo de transições de fase. Esse método também fornece um caminho simples e preciso para determinação do ponto de fusão, ebulição e decomposição de compostos orgânicos (SKOOG *et al*, 1998).

2.3.3 Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

A DSC é uma técnica pela qual se mede a diferença de energia fornecida à amostra e a um material de referência, termicamente inerte, em função da temperatura, enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura. Essas duas últimas técnicas possibilitam acompanhar e obter dados quantitativos quanto às alterações físicas ou químicas da amostra, tais como: mudança de estado físico, transições de fase ou reações de desidratação e de decomposição (MATOS *et al.*, 2009; ALVES *et al.*, 2010).

Dependendo do método de medida e do tipo de instrumentação para obtenção de dados de DSC podem ser distinguidos dois procedimentos:

1. DSC de energia compensada - Mede-se a energia necessária para manter nula a diferença de temperatura entre a amostra e o material de referência em função do tempo ou temperatura (THOMAS, 2002). Nela são utilizados dois fornos individuais (SKOOG, 1998).
2. DSC de fluxo de calor – utiliza um simples forno. As diferenças no fluxo de calor na amostra e referência são medidas em função da temperatura da amostra (SKOOG, 1998). Os dois métodos fornecem a mesma informação, porém os instrumentos são fundamentalmente diferentes (CLÁS *et al*, 1999).

Na indústria farmacêutica a DSC é aplicada na investigação de pureza de produtos, identificação de isômeros ópticos, ocorrência de polimorfismo e formação de eutéticos (THOMAS, 2002).

O DSC permite a avaliação rápida de possíveis interações entre componentes da formulação de acordo com a aparência, mudança, ou o desaparecimento dos picos endotérmico ou exotérmico e através das variações nos valores de entalpia das misturas fármaco-excipiente (FELIX *et al*, 2009).

2.4. DISSOLUÇÃO

Dissolução pode ser definida como um processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Portanto, a dissolução é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo. (ABDOU, 1995).

As características inerentes ao próprio fármaco como tamanho e porosidade da partícula, dispersibilidade e solubilidade no meio de dissolução, bem como a natureza dos carreadores que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregada na produção da forma farmacêutica afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (AUTON, 2005). Desta forma evidencia-se a importância da avaliação do desempenho das formas farmacêuticas sólidas, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar a sua capacidade de liberar o fármaco veiculado em função do tempo (PORTA, 2002; ANSEL, 2007).

A dissolução de medicamentos envolve pelo menos dois passos consecutivos: liberação do soluto da matriz e solubilização das partículas do ativo no meio. As propriedades coesivas da formulação representam um importante papel na primeira etapa da dissolução. Para as formas de dosagem sólidas essas propriedades incluem a desintegração, a erosão e a desagregação (BROWN, 2004).

Na fase de solubilização das partículas do ativo, as propriedades físico-químicas do soluto como, forma química (sal, ácido livre, base livre) e forma

física (amorfo, polimorfo, tamanho de partícula primário) representam um importante papel para a dissolução. Se essa fase é limitante, a velocidade de dissolução é controlada pela dissolução intrínseca do fármaco, como é o caso da maior parte dos ativos pouco solúveis administrados em formulações de liberação imediata (BROWN, 2004).

2.5. DIFRAÇÃO DE RAIOS X DE PÓ

Os raios x são uma forma de radiação eletromagnética com altas energias e pequenos comprimentos de onda, equivalentes ao espaçamento atômico de materiais sólidos (CALLISTER, 2001). A aplicação desse princípio fez com que a difração de raios X seja o método de maior importância na elucidação de estruturas de produtos com estrutura complexa, pois fornece um meio conveniente e prático para identificação qualitativa e quantitativa de substâncias cristalinas, sendo capaz de fornecer informações sobre os compostos presentes em uma amostra sólida, diferenciando seus possíveis polimorfos (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002). Destaca-se a grande confiabilidade dos resultados obtidos através dessa técnica já que o perfil de difração obtido é característico para cada fase cristalina (ALBERS et al., 2002).

Assim, quando um feixe de raios x incide sobre um átomo isolado, ou íon, elétrons deste átomo serão excitados e vibrarão com a mesma frequência do feixe incidente, emitindo raios x em todas as direções – espalhamento de raios x. O fóton do raio-X muda a trajetória, mas conserva a energia e a fase do fóton do elétron incidente (PADILHA, 2000).

Se um metal é bombardeado por elétrons acelerados, ocorre emissão de raios x. As radiações mais utilizadas em difração de raios x são as emitidas pelos metais: Cu, Fe, Co, Cr e Mo. Os comprimentos de onda mais utilizados estão na faixa de 0,5 a 3,0 Å, da mesma ordem de grandeza dos espaçamentos interplanares dos cristais, para que possa ocorrer interferência. (PADILHA, 2000).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar os parâmetros de estabilidade das dispersões sólidas de nifedipino obtidos por secagem por aspersão através de análise térmica e difração de raios-X, e comparar o perfil de dissolução entre as dispersões e o fármaco cristalino.

3.2. Objetivos específicos

- Obtenção das dispersões sólidas pelo processo de secagem por aspersão utilizando diferentes carreadores.
- Avaliar a compatibilidade fármaco-carreadores e a estabilidade das dispersões sólidas, utilizando a técnica de DTA e TG.
- Analisar as dispersões sólidas através da difração de raios X.
- Quantificar a liberação do fármaco na dispersão sólida, comparado com o fármaco puro pela técnica de dissolução.

4. METODOLOGIA

4.1. MATERIAIS

Nifedipino (adquirida do fornecedor Galena Importadora) Química e Farmacêutica (Lote 809033, Brasil), Lauril sulfato de sódio (LSS) lote: G21626 (USA), a polivinilpirrolidona (PVP k30) lote: M-080606, os polietilenoglicóis (PEG 400) lote: ALL 27219(Brasil), PEG 6000 lote: NR: Q-1102 (México) e aerosil lote 3157052414 (Alemanha).

4.2. MÉTODOS

4.2.1. *Preparação das dispersões sólidas*

As dispersões sólidas de nifedipino foram preparadas com diferentes carreadores (LSS, PVP, PEG 400 e PEG 6000) obtidas pelos processos de secagem por aspersão (Lab Plant Technology, modelo: SD-05).

Pesou-se 8 g de nifedipino, 8 g do surfactante e 4 g de aerosil. O surfactante foi dissolvido em 300 mL de uma solução etanol:água (1:1), depois foi adicionado o nifedipino e por ultimo o aerosil. No processo de secagem utilizou um fluxo de 245 mL/h, temperatura de entrada $140 \pm 2^{\circ}\text{C}$, temperatura de saída $70 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e pressão de 18 bar. As DS_s formadas foram: NFD: LSS: AER; NFD: PVP: AER; NFD: PEG6000: AER; NFD: PEG400: AER.

4.2.2. *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e DSC- Fotovisual*

A caracterização do insumo farmacêutico ativo foi inicializada pela obtenção das curvas de DSC, sendo obtida em triplicatas, utilizando um equipamento Shimadzu®, modelo DSC-50. Utilizou-se nesses experimentos uma massa de 2 mg do nifedipino que foi acondicionada em um cadinho de alumínio fechado sob atmosfera de nitrogênio com o fluxo de $50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$. As curvas foram obtidas utilizando uma faixa de temperatura de $25\text{-}250^{\circ}\text{C}$ e com

razões de aquecimento de 2, 5, 10, 20 e 40°C.min⁻¹. O instrumento foi calibrado usando o índio (156,6 do ± 0,3°C) como padrão, sendo o sinal do fluxo de calor calibrado pelo calor de fusão do índio (28,59 ± 0,3 J.g⁻¹).

Adicionalmente, procedeu-se a realização do DSC-fotovisual do nifedipino através do calorímetro da Shimadzu, modelo DSC-50, acoplado a um sistema fotovisual da Shimadzu com câmara da Sanyo, modelo VCC-D520, conectado a um microscópio Olympus modelo SZ-CTV60. A amostra foi acondicionada em uma panelinha de alumínio e submetida ao aquecimento, com variação de temperatura definido na faixa de 25 a 250°C, com uma razão de aquecimento de 5°C.min⁻¹, sob as mesmas condições do fluxo de nitrogênio do DSC convencional. As imagens registradas foram capturas, em tempo real, pelo programa Asymetrix DVP 4.0 para observar as transições de fase na amostra.

Nas curvas calorimétricas foram observados os processos endotérmicos e exotérmicos envolvidos na degradação térmica da amostra. Para cada processo foram definidos a temperatura e o calor de reação envolvida. Além de possibilitar a determinação da faixa de fusão da amostra.

4.2.3. Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas DTA foram obtidas em triplicatas utilizando um analisador térmico diferencial de marca Shimadzu, modelo DTA-50, em atmosfera de nitrogênio de 50 mL.min⁻¹, com massa de 8 (± 0,1) mg, acondicionadas em um cadinho de alumina até 900°C.

As curvas do nifedipino foram obtidas nas razões de aquecimento de 10, 20, 40°C.min⁻¹. Já, as curvas de DTA das dispersões sólidas foram obtidas na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹ e dos carreadores puros foram obtidos na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹ até 250 °C e 40°C.min⁻¹ até 900°C.

Quando necessário, o equipamento foi calibrado através do ponto de fusão e entalpia do padrão Índio, 156,6°C ± 0,3 e 28,58 J/g ± 0,3, respectivamente, e do ponto de fusão do padrão Zinco (419,6°C ± 0,3), sob as mesmas condições das amostras.

Para as curvas de DTA foram observados os processos endotérmicos e exotérmicos envolvidos na degradação térmica da amostra. Para cada processo foi definido a temperatura e o calor de reação envolvidos. O DTA é uma técnica que permite observar diversas situações de interações físicas e químicas entre o fármaco e os carreadores.

4.2.4. Termogravimetria (TG)

As curvas de TG/DTG dinâmicas foram obtidas utilizando uma termobalança Shimadzu, modelo TGA 50H, na atmosfera de ar sintético e nitrogênio, com fluxo de 20 e 50 mL.min⁻¹, respectivamente, até 900°C. A massa utilizada foi de 5,0 mg (\pm 0,003) que foi colocada em cadinho de alumina. As curvas do nifedipino foram realizadas com razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C.min⁻¹ e das dispersões sólida só na razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

O equipamento TG foi calibrado usando oxalato de cálcio monoidratado. As curvas foram analisadas pelo programa TASYs da Shimadzu para analisar os estágios de perda de massa.

As curvas TG isotérmicas desse ingrediente farmacêutico ativo foram obtidas utilizando uma termobalança Shimadzu, modelo TGA-50H, na atmosfera de ar sintético e nitrogênio, com fluxo de (20 + 50) mL.min⁻¹, nas temperaturas 180, 190, 200, 210, 220°C, com duração de 2 horas.

Tanto para as curvas dinâmicas como para as isotérmicas foram feitas três repetições do experimento.

As curvas termogravimétricas dinâmicas foram analisadas utilizando o método de investigação da cinética pelo modelo de Ozawa, obtendo os parâmetros cinéticos do fármaco, tais como, energia de ativação (E_a), fator de frequência (A) e ordem da reação (n). A análise da cinética foi realizada por meio do programa de análise cinética de TG instalado no próprio sistema de aquisição de dados da Shimadzu.

Para as curvas termogravimétricas isotérmicas, utilizou-se outro modelo de cinética, sendo adotado o modelo de Arrhenius, a fim de determinar os

parâmetros cinéticos [ordem de reação (n) e constantes de velocidade de decomposição (k)] e avaliar a estabilidade do fármaco. Nesse método utilizamos a equação de Arrhenius para avaliar os dados experimentais pelo modelo de ajuste.

4.2.5. Dissolução do fármaco Nifedipino e dispersões sólidas

Estudo de dissolução in vitro foi realizado com o nifedipino e suas dispersões sólidas utilizando o aparelho USP tipo II pelo método de dispersão de pó. O ensaio de dissolução foi realizado nas condições de a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e rotação de 100 rpm, utilizando Dissolutor Hanson Research, equipado com 3 cubas e um volume de 900 mL dos meios de dissolução: USP tampão fosfato pH 7,5 e USP fluido gástrico sem enzima pH 1,2 com 0,5% (m/v) de lauril sulfato de sódio.

Inicialmente, pesou-se $20 \pm 0,02$ mg de NFD e $50 \pm 0,02$ mg de cada dispersão sólida, que é o equivalente a 20 mg de nifedipino, que foram transferidas para as cubas. Em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos eram retiradas alíquotas de 3 mL e filtradas através de filtro de membrana de $0,45 \mu\text{m}$. As amostras foram analisadas utilizando um Espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu, UVmini 1240), com leituras de 235 nm por método de correção em branco.

4.2.6. Difração de Raios X de Pó

Os espectros de DRX do nifedipino e das dispersões sólidas foram obtidos utilizando o difratômetro de raios X D5000 modelo (Siemens Bruker AXS-CuK α , geometria θ -2 θ , 40KV – 30mA, tamanho do passo de $0,02^\circ 2\theta$ - $2\theta^\circ/2\text{min}$, fenda principal = 2mmx12mm e recebimento = 0,2mmx12mm, com monogromador de grafite) utilizando a metodologia de difração de raios X de pó.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização térmica do nifedipino

5.1.1. Dados Calorimétricos (DSC)

As curvas de DSC do nifedipino (Figura 6) mostrou dois processos endotérmicos. O primeiro processo endotérmico inicia-se em 95,5°C, cujo pico ocorre em 98,5°C, com calor de reação -0,6 J/g, que possivelmente, corresponde à perda de água não ligada. O segundo processo se inicia em, aproximadamente, 174,5°C, com pico máximo em 175,9 °C e calor de reação - 101,1 J/g, associado ao processo de fusão do fármaco. Esses resultados evidenciam mudança na temperatura de fusão com deslocamento para temperaturas maiores, à medida que se aumento a razão de aquecimento do processo de acordo com a Tabela 1.

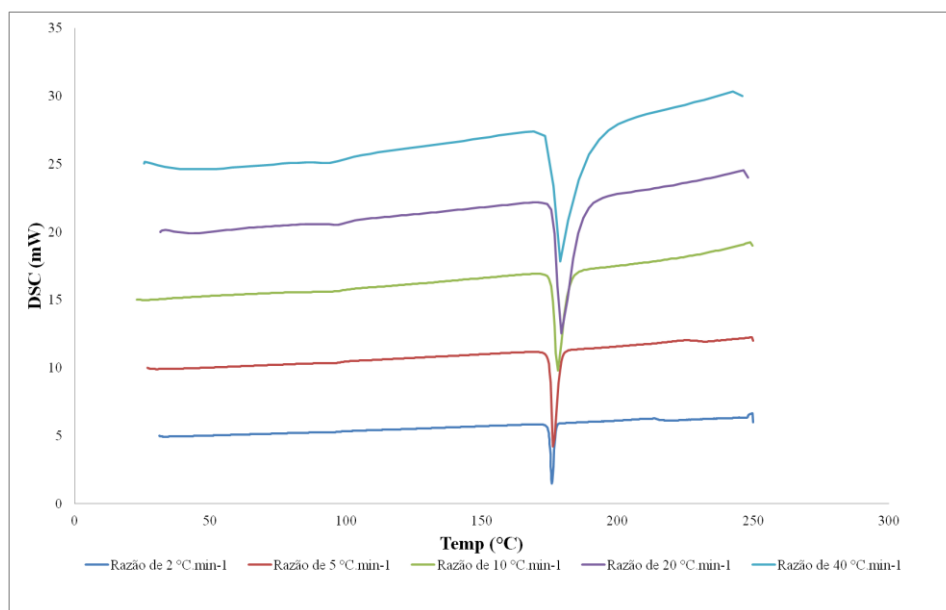


Figura 6. Curvas calorimétricas do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 2, 5, 10, 20 e 40°C.min⁻¹

Tabela 1. Variação da temperatura do pico, *onset* e *endset* de pico de fusão do nifedipino nas razões estudadas.

Razão de aquecimento (°C.min-1)	Pico (°C)	Onset (°C)	Endset (°C)
2	175,9 ± 0,1	174,5 ± 0,1	177 ± 0,01
5	176,5 ± 0,1	174,4 ± 0,01	178,6 ± 0,1
10	177,7 ± 0,5	175 ± 0,4	182,1 ± 0,7
20	178,9 ± 0,4	175,3 ± 0,2	187,6 ± 0,3
40	181,6 ± 0,4	175,5 ± 0,3	206,5 ± 0,5

* Os valores descritos representam à média (X) ± desvio padrão (DP)

Os dados de DSC-fotovisual possibilitaram a visualização em tempo real das mudanças físicas e química que sofre o nifedipino. A primeira imagem (Figura 7 foto TA) mostra o fármaco na temperatura ambiente sem alterações visíveis.

Em 175,4°C foi observado o início da mudança da fase sólida para a fase líquida do fármaco e sua total liquefação em 175,8 °C. A 236,3 °C observou a vaporização total da amostra.

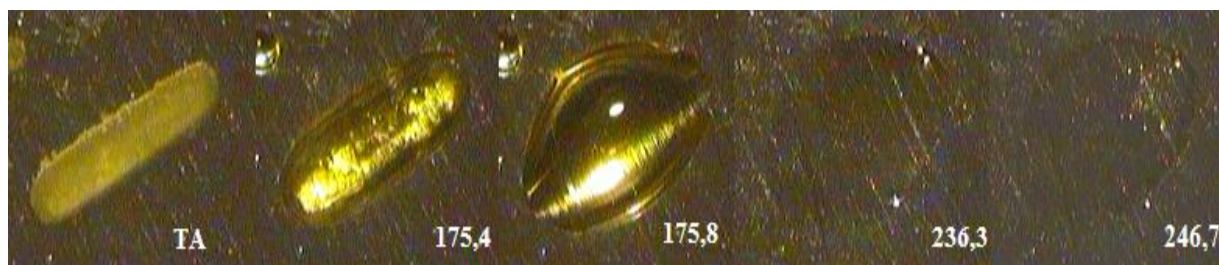


Figura 7. Imagens do DSC-fotovisual do nifedipino.

5.1.3. Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)

O nifedipino foi submetido a um programa de temperatura nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°Cmin⁻¹ até a temperatura de 900°C em um analisador térmico diferencial. As curvas térmicas diferenciais podem ser visualizadas na Figura 8.

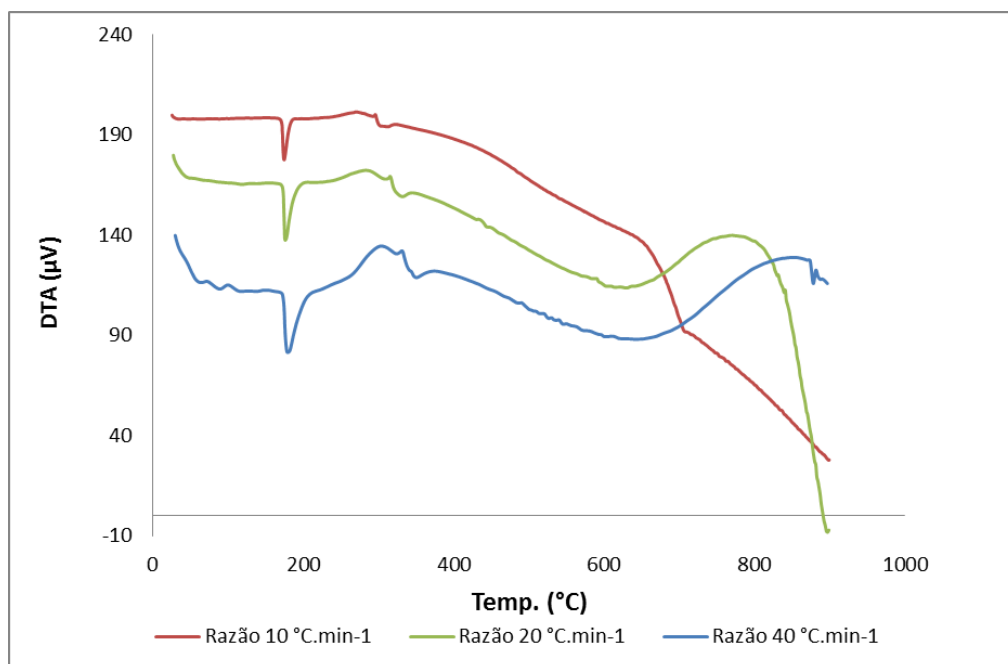


Fig. 8. Curvas de DTA do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C.min⁻¹

Nota-se que o fármaco apresentou comportamento térmico semelhante tanto em DSC como DTA, com o pico de fusão bem definidos. Sendo observado um comportamento térmico variável à medida que aumenta a razão de aquecimento (Tabela 2).

Tabela 2. Dados das curvas térmicas diferenciais do pico de fusão do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C.min⁻¹

Razão de aquecimento (°C.min ⁻¹)	Pico (°C)	Onset (°C)	Endset (°C)	Calor de reação (J/g)
10	175,5 ± 0,2	171,6 ± 0,6	180,92 ± 0,3	-98,84 ± 4,18
20	177,6 ± 0,3	172,2 ± 0,5	187,7 ± 1,2	-105,54 ± 1,4
30	180,0 ± 0,1	172,4 ± 0,4	200,9 ± 0,47	-102,48 ± 9,7

* Os valores representam a média ± o desvio padrão

5.1.4. Dados Termogravimétricos (TG)

As curvas termogravimétricas (TG) do nifedipino apresentam dois estágios de decomposição térmica para todas as razões de aquecimento, evidenciando perfis de TG similares em relação as perdas de massas da etapa principal (Figura 9).

As curvas termogravimétricas dinâmicas obtidas na atmosfera de ar sintético, na razão de aquecimento de 10°C/min., mostraram que o nifedipino apresenta uma perda de massa na primeira etapa de $\Delta m_1 = 89,43\%$ ($T_{inicial} = 211,4^\circ\text{C}$ e $T_{final} = 324,1^\circ\text{C}$) e na segunda etapa $\Delta m_2 = 6,69\%$ ($T_{inicial} = 498,5^\circ\text{C}$ e $T_{final} = 616,2^\circ\text{C}$) como é mostrada na Tabela 2. A primeira etapa de perda de massa do nifedipino observada no perfil termogravimétrico indica à volatilização do fármaco, confirmando os dados do DSC-fotovisual, em que foi observada completa perda de massa no intervalo 236 a 300°C.

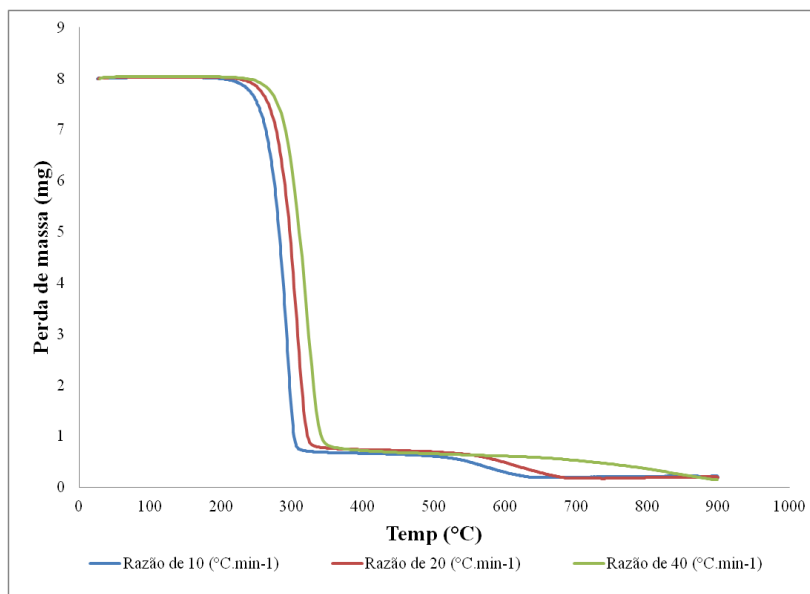


Figura 9. Curvas termogravimétricas dinâmicas do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C.min⁻¹

O comportamento térmico do fármaco nas curvas dinâmicas na razão de aquecimento de 20°C e 40°C mostraram-se semelhantes em termos de

percentuais de perda de massa. A temperatura de perda de massa é deslocada para temperaturas maiores com o aumento da razão (Tabela 3).

Tabela 3. Dados das curvas termogravimétricas dinâmicas do fármaco nifedipino nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40°C.min⁻¹

Razão de aquecimento (°C.min ⁻¹)	1ª Etapa			2ª Etapa		
	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	%Δm	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	%Δm
10	211,4 ± 0,85	324,1 ± 2,91	89,43 ± 2,19	498,5 ± 0,05	616,2 ± 3,33	6,69 ± 2,09
20	226,7 ± 2,87	342,6 ± 4,31	90,44 ± 0,45	550,4 ± 2,64	679,2 ± 3,33	5,39 ± 0,21
40	225,6 ± 2,32	366,6 ± 1,87	90,96 ± 0,38	--	--	--

* T_{inicial} (°C) and T_{final} (°C) referem-se as temperaturas em que iniciam e terminam a etapa de decomposição, %Δm = %m_f-%m_i representa a perda de massa da etapa

* Os valores descritos representam à média (X) ± desvio padrão (DP)

Conforme visualizado na tabela 3, o nifedipino é termodinamicamente estável nas faixas de 211,4, 226,7 e 225,6°C nas razões de aquecimento 10, 20 e 40°C.min⁻¹, respectivamente. Conforme houve o aumento da razão de aquecimento, o estágio principal de decomposição foi deslocado de 211,4 – 324,1 para 226,7 – 342,6°C e, por fim, na faixa entre 225,6 – 366,6°C, o que correspondiam, respectivamente, a uma perda de massa de 89,43, 90,44 e 90,96 %.

5.1.4.1. Investigação da cinética pelo modelo de Ozawa

Os parâmetros cinéticos do fármaco foi analisado sob três razões de aquecimento, 10, 20 e 40°C.min⁻¹, considerando a mesma fração de decomposta (= 0,1 – 0,9), e apresentou uma cinética de ordem zero (0,2 ± 0,0) com energia de ativação de 123,3 ± 0,1 e logaritmo kepleriano do fator de frequência de 25,93 ± 0,89.

5.1.4.2. Investigação da cinética pelo modelo de Arrhenius

Em virtude do método dinâmico não fornecer uma adequada correlação dos parâmetros cinéticos de reação de termodecomposição do nifedipino com parâmetros cinéticos obtidos pelo método convencional, realizamos estudos isotérmicos.

As curvas mostram a dependência da perda de massa de acordo com a temperatura da isotérmica, sendo evidente que em temperaturas mais elevadas há uma redução do tempo necessário para que ocorra a mesma perda de massa (Figura 10).

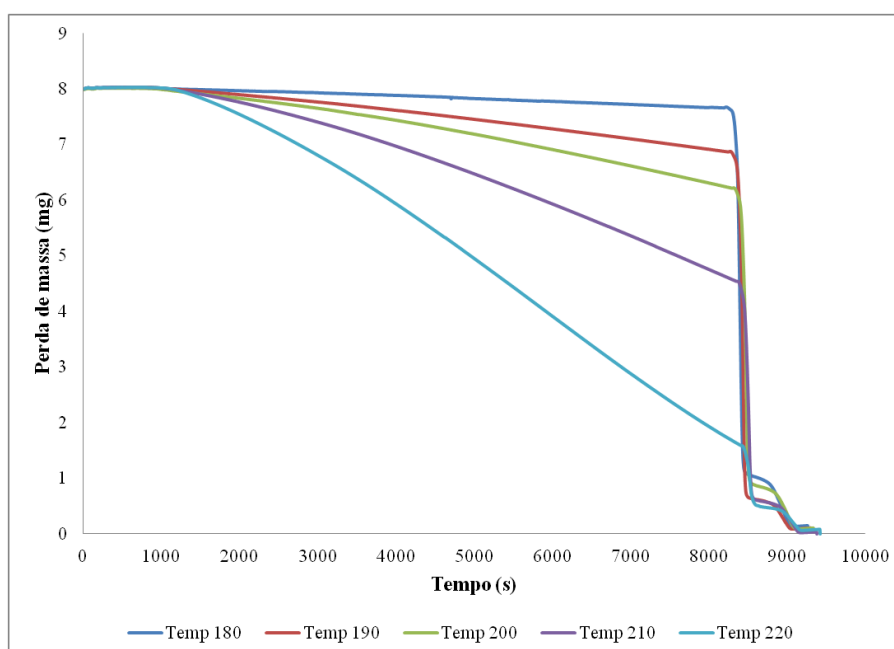


Figura 10. Curvas TG isotérmica do nifedipino nas temperaturas de 180, 190, 200, 210, 220.

Utilizando os dados das curvas TG isotérmico foram calculadas as constantes de velocidades de perda de massa (k_0) para o nifedipino seguindo a equação de Arrhenius e considerando cinética de ordem zero determinada pelo modelo de Ozawa (Tabela 4).

Tabela 4. Valores da constante cinética de perda de massa para o nifedipino.

Temperatura (°C)	k_0 (s ⁻¹)	R ²
180	5.50×10^{-6}	0,9977
190	1.02×10^{-5}	0,9946
200	2.37×10^{-5}	0,9914
210	4.74×10^{-5}	0,9914
220	9.33×10^{-5}	0,9926

* k_0 refere-se a constante de velocidade de perda de massa, R² coeficiente de correlação.

5. 2. Caracterização das dispersões sólidas

5.2.1. Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)

A figura 11 mostra a região de interesse (25 – 250°C) das curvas de DTA das matérias-primas, que é a região onde podemos encontrar o pico de fusão do nifedipino. Nela podemos observar o comportamento térmico do fármaco e dos carreadores (LSS, PVP, PEG 400 e PEG 6000). O nifedipino cristalino apresentou um pico de fusão em 175,5°C, o LSS apresentou 3 picos endotérmicos, o PEG 6000 apresentou 1 pico endotérmico, já o PVP, o PEG 400 e o Aerosil[®] não apresentaram nenhum pico nessa faixa de temperatura.

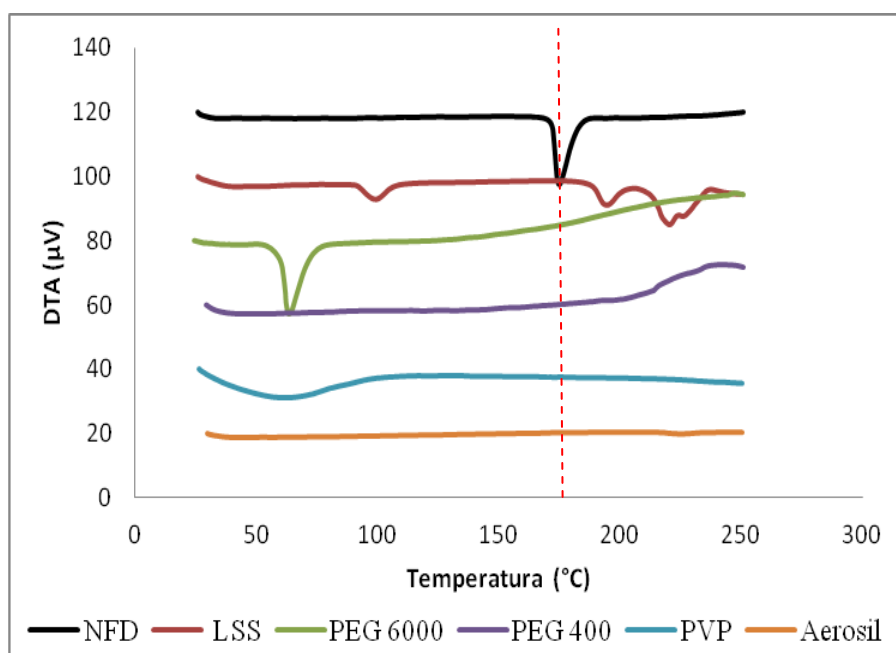


Figura 11. Curvas de DTA do NFD e dos carreadores na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ até 250°C .

Pode-se observar que nenhum dos carreadores apresentou processos endotérmicos ou exotérmicos na faixa de fusão do nifedipino (Figura 11) pela linha tracejada em vermelho. Sabe-se que a interação fármaco-excipiente é caracterizada por meio do deslocamento ou desaparecimento do ponto de fusão do fármaco, bem como da redução da entalpia da fusão (calor de reação). Assim sendo, por meio da análise das curvas de DTA do ingrediente farmacêutico ativo e das dispersões sólidas, foi possível constatar uma variação nos pontos de fusão de todas as dispersões sólidas (Figura 12 e Tabela 5).

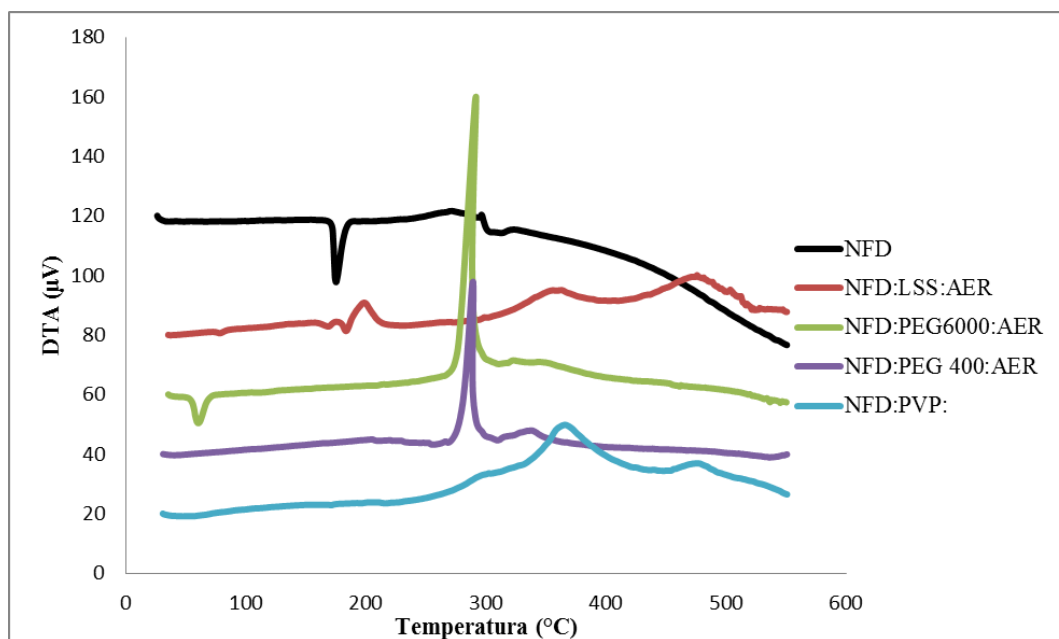


Fig. 12. Curvas de DTA das dispersões sólidas com os carreadores LSS, PVP, PEG 6000e PEG 400.

Os formatos das curvas das dispersões sólidas mostraram o desaparecimento do processo de fusão pelo método de secagem por aspersão. Essas alterações observadas indicam interação física entre o fármaco e os carreadores estudados.

Tabela 5. Temperaturas do pico fusão e entalpias correspondentes do nifedipino e das dispersões sólidas por secagem por aspersão.

	Amostra	Pico (°C)	Calor de reação (J/g)
	NFD	175,5 ± 0,2	-98,84 ± 4,18
Secagem por aspersão	LSS	-	-
	PVP	-	-
	PEG 6000	-	-
	PEG 400	-	-

* Os valores descritos representam à média (\bar{X}) ± desvio padrão (DP)

5.2.2. Dados Termogravimétricos (TG)

Na figura 13 são plotadas as curvas TG do nifedipino e dos carreadores puros sendo notório um comportamento térmico distinto entre eles.

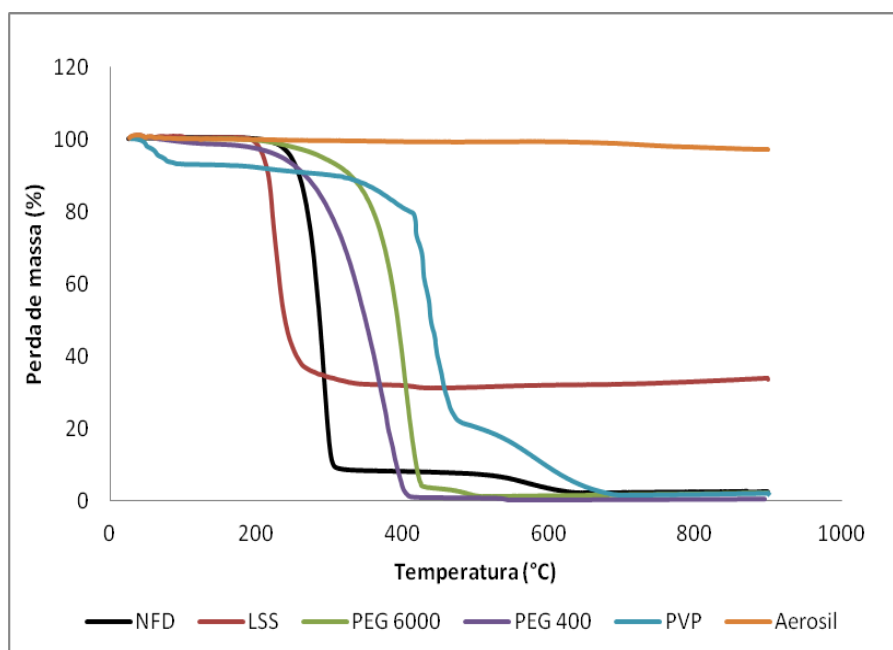


Fig.13. Curvas termogravimétricas dinâmicas do nifedipino e dos adjuvantes tecnológicos na razão de 10°C.min⁻¹.

As curvas TG mostraram que, as dispersões, no estágio principal de decomposição térmica estavam alteradas tanto no nível da faixa de decomposição como em termos de percentual de massa perdida. (Figura 14 e Tabela 6).

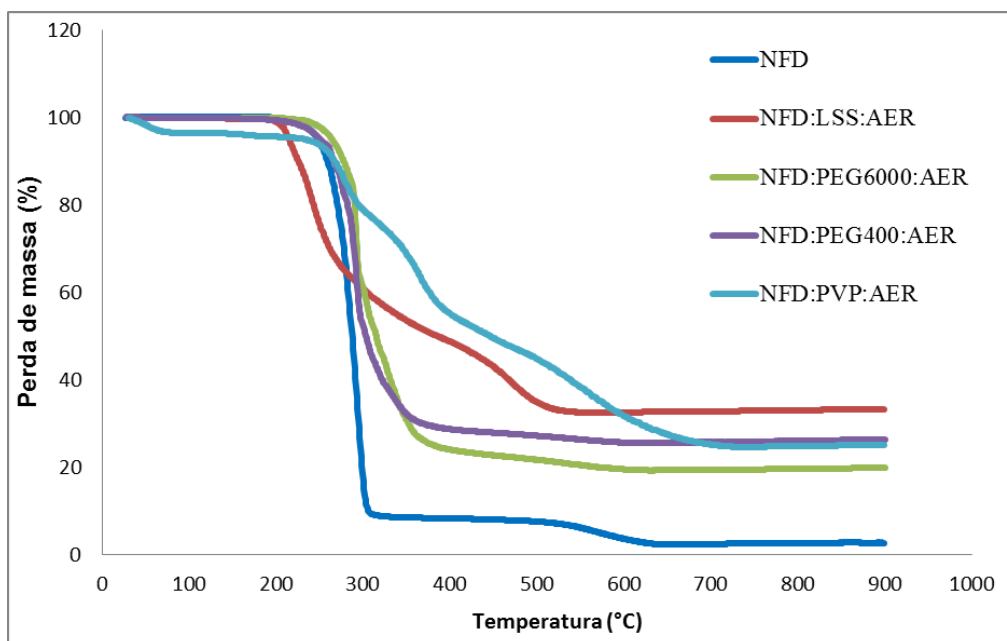


Fig. 14. Curvas de TG das dispersões sólidas com os carreadores LSS, PVP, PEG 6000 e PEG 400.

As curvas TG evidenciaram que todas as dispersões sólidas dos carreadores LSS, PVP, PEG 400, PEG 6000 apresentaram o estágio principal de decomposição em temperaturas superiores a do fármaco cristalino (Tabela 6).

Os estudos termogravimétricos do nifedipino e das dispersões sólidas mostraram diferentes comportamentos térmicos em consideração ao número de estágios de perda de massa, exceto os com PEG 400 e 6000 que foram iguais ao do insumo farmacêutico ativo. As curvas TG das dispersões de LSS e PVP apresentaram 2 e 3 estágios de decomposição, respectivamente.

Tabela 6. Principal faixa de decomposição térmica do nifedipino e das dispersões sólidas por secagem por aspersão.

Amostra	Faixa de decomposição (°C)	Perda de massa (%)
NFD	211,4 – 324,1	89,4
LSS	214,4 – 257,9	15,8
PVP	259,8 – 289,1	33,9
PEG 6000	284,6 – 304,4	66,7
PEG 400	281,6 – 302,4	72,3

A Tabela 7 mostra os dados da TG dinâmica com as temperaturas dos estágios de decomposição e os resíduos do fármaco e das dispersões sólidas.

Tabela 7. Representação dos dados termogravimétricos do nifedipino e das dispersões sólidas por secagem por aspersão.

Amostra	Número da etapa de decomposição	Temperatura inicial de decomposição (°C)	Temperatura final de decomposição (°C)	Perda de massa (%)
NFD	1	211,4	324,1	89,4
LSS	1	193,5	276,3	15,8
	2	405,1	534,9	15,1
PVP	1	236,9	298,2	33,9
	2	333,9	395,4	16,9
	3	512,2	700,9	18,1
PEG 6000	1	236,9	365,9	66,7
PEG 400	1	232,6	364,4	72,3

Foi possível observar que os carreadores alteraram o perfil térmico do fármaco, pois as DSs com PEG 400, PEG 6000 e PVP mostraram maiores mudanças no perfil e as, com LSS apresentaram-se menos estáveis

termicamente do que o nifedipino devido que há alterações no ponto de fusão (deslocamento ou desaparecimento) mostrando da presença de interação física entre o fármaco e os carreadores estudados.

5.3. Dissolução das dispersões sólidas

A comparação de perfis de dissolução é útil para avaliar a influência dos adjuvantes tecnológicos na etapa de desenvolvimento de produtos, visando o aumento de liberação, além de avaliar a estabilidade. O perfil de dissolução é obtido determinando-se a quantidade de fármaco dissolvido em amostras seriadas nos meios de dissolução, coletada em intervalos previamente estabelecidos. A partir dos dados obtidos, é construída uma curva de eficiência de dissolução fármaco em função do tempo.

Desse modo, observou-se que as dispersões sólidas de LSS e PVP pelo método de secagem por aspersão apresentaram um perfil de dissolução maior que o fármaco nifedipino, em ambos os meios. Vale a pena ressaltar que eles apresentaram uma rápida taxa de dissolução do nifedipino com um percentual de 43% para o LSS e 18% para o PVP de fármaco dissolvido em 5 minutos no meio tampão fosfato pH 7,5, e de 62% e 28% no meio fluido gástrico pH 1,2 com 0,5% (m/v) de lauril sulfato de sódio, respectivamente. Já o PEG 6000 e PEG 400 tiveram um menor perfil de dissolução no meio fluido gástrico em comparação com o fármaco, e no meio tampão fosfato apresentaram comportamentos semelhantes ao do nifedipino, como é demonstrado nas Tabelas 8 e 9 e nas Figuras 15 e 16.

Tabela 8. Avaliação do percentual de nifedipino liberado em dissolução utilizando o meio USP tampão fosfato pH 7,5.

		Tempo (min)						
Método	Amostra	5	10	15	20	30	45	60
% de NFD liberada								
-	NFD	0,45 ± 0,24	0,95 ± 0,14	1,54 ± 0,37	1,25 ± 0,31	1,53 ± 0,39	2,35 ± 0,27	2,73 ± 0,59
Secagem por aspersão	LSS	43,08 ± 1,06	51,40 ± 1,91	52,11 ± 0,80	51,10 ± 0,80	51,90 ± 1,16	54,46 ± 0,88	56,49 ± 1,15
	PVP	17,82 ± 6,94	20,33 ± 1,16	23,74 ± 0,93	25,51 ± 0,73	28,13 ± 0,70	30,56 ± 0,65	31,92 ± 0,28
	PEG 6000	1,23 ± 0,26	1,68 ± 0,08	2,59 ± 0,12	3,69 ± 0,21	5,34 ± 0,32	7,53 ± 0,29	9,64 ± 0,24
	PEG 400	1,74 ± 0,17	1,68 ± 0,28	1,98 ± 0,26	2,30 ± 0,30	2,56 ± 0,14	3,02 ± 0,46	3,04 ± 0,42

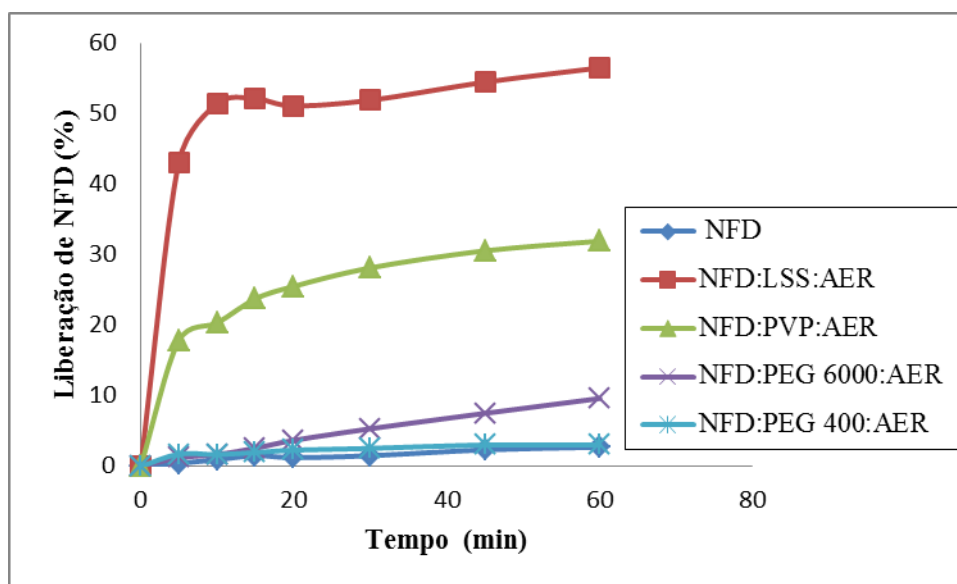


Figura 15. Perfil de dissolução das dispersões sólidas no meio de dissolução USP tampão fosfato pH 7,5.

Esse aumento de dissolução ocorreu devido a amorfização das dispersões sólidas de LSS e PVP observadas no difratograma com picos menos intensos do que o fármaco cristalino. Atribuído a fatores, tais como a ausência de agregação, aumento de porosidade das micropartículas e aumento

na área de superfície específica aumento na solubilidade do fármaco (VIPAGUNTA *et al*, 2002).

Tabela 9. Mostra o percentual de nifedipino liberado em dissolução utilizando o USP fluido gástrico sem enzima pH 1,2 com 1% (m/v) de lauril sulfato de sódio.

		Tempo (min)						
Método	Amostra	5	10	15	20	30	45	60
% de NFD liberada								
-	NFD	16,82 ± 3,40	21,36 ± 3,13	22,91 ± 1,83	26,99 ± 4,99	31,46 ± 6,51	36,73 ± 8,25	41,88 ± 10,18
Spray Dryer	LSS	32,60 ± 17,33	31,71 ± 2,97	35,44 ± 1,45	39,95 ± 0,73	45,66 ± 0,79	51,95 ± 0,63	57,28 ± 0,98
	PVP	27,90 ± 2,70	33,05 ± 1,16	39,12 ± 3,15	41,10 ± 2,32	45,71 ± 1,41	46,47 ± 0,38	47,74 ± 0,23
	PEG 6000	0	0	2,26 ± 1,03	4,72 ± 1,36	9,23 ± 1,36	14,79 ± 1,14	19,13 ± 1,30
	PEG 400	5,33 ± 0,70	9,06 ± 5,15	16,54 ± 0,99	20,09 ± 1,30	24,05 ± 1,40	28,31 ± 1,72	31,00 ± 1,26

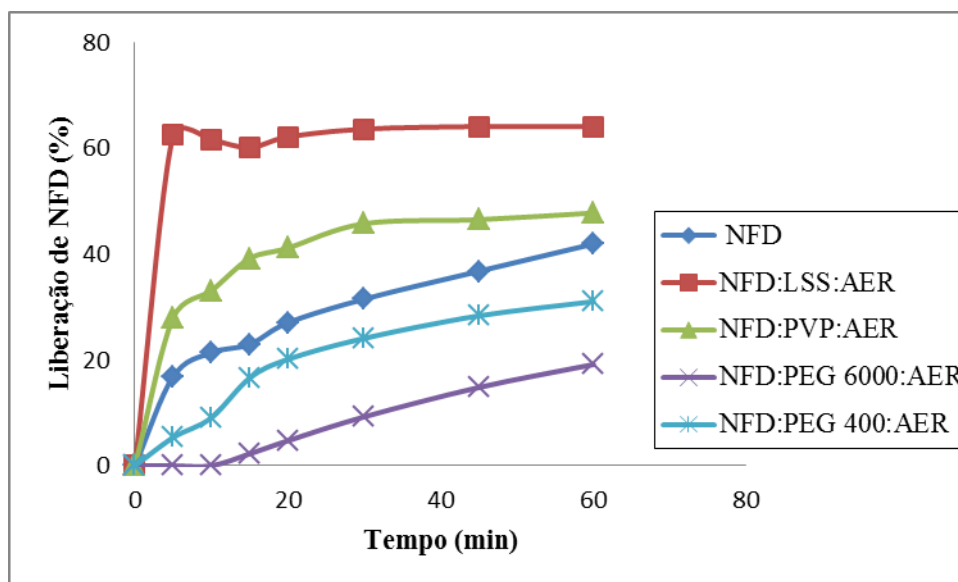


Figura 16. Perfil de dissolução das dispersões sólidas no meio de dissolução pH USP fluido gástrico.

5.3. Estudos de Difração de Raios X de Pó

O difratograma correspondente ao fármaco (NFD) cristalino está representado na Figura 17. Os picos característicos da nifedipino cristalina aparecem em 8,2°, 10,6° e 11,9° (VIPPAGUNTA, 2002). O difratograma de raios-X da NFD apresentou picos intensos e definidos indicando alta cristalinidade (Figura 17).

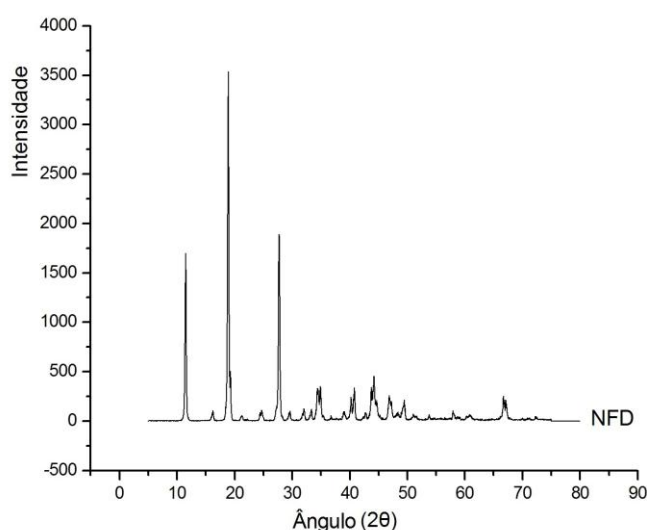


Figura 17. Difratograma do nifedipino cristalino.

Com relação às dispersões sólidas NFD:PVP, NFD:PEG 400, NFD:PEG 6000 e NFD:LSS obtidas por secagem por aspersão, pode-se observar um padrão de difração diferenciado do fármaco cristalino (Fig. 17), tendo em vista que houve uma redução nas intensidades dos picos característicos da NFD, principalmente nas DSs NFD:PVP, NFD:PEG400 e NFD:LSS (Figura 18), levando-se a constatar que a modificação no padrão de difratograma é indicativo de amorfização das DSs. Desta forma são necessários estudos complementares para diferenciação do grau de cristalinidade destas dispersões em relação ao fármaco cristalino.

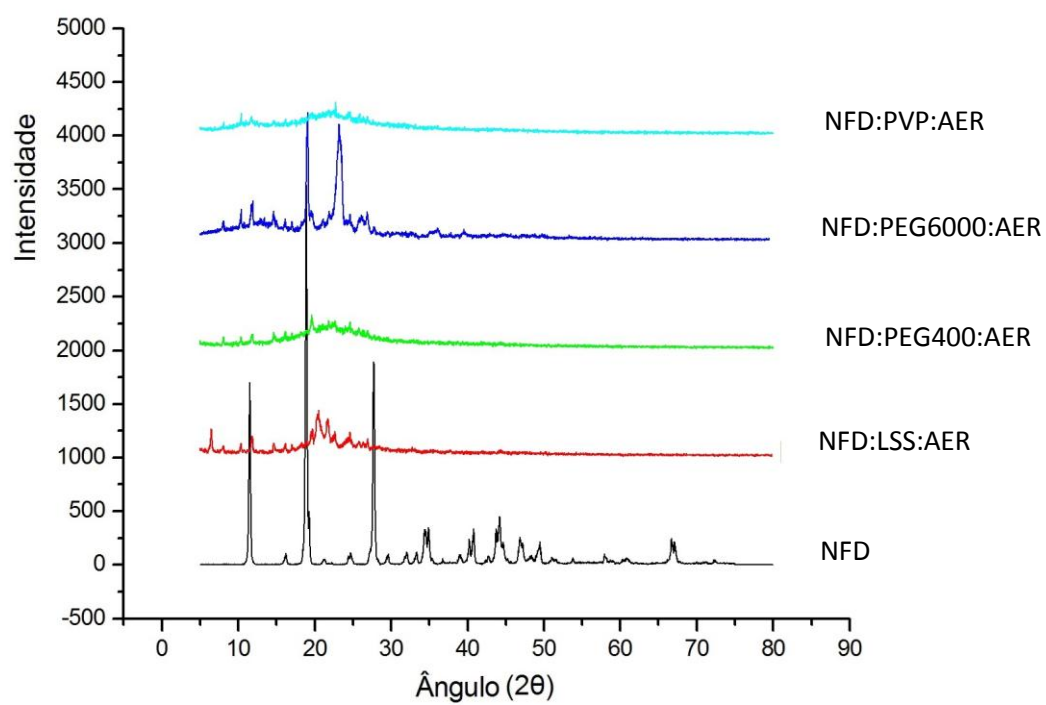


Figura 18. Difratoograma do nifedipino e das dispersões sólidas pelo método de secagem por aspersão.

6. CONCLUSÕES

As curvas de TG dinâmica do fármaco (NFD) nas razões de aquecimento 10, 20 e 40°C.min⁻¹ mostram diferenças das faixas de temperaturas termodecomposição conforme o aumento da razão de aquecimento.

As curvas de DTA das dispersões sólidas pelo método de secagem por aspersão ficou evidente as interações entre os carreadores e o fármaco mostra o desaparecimento do pico de fusão do fármaco.

As curvas de TG dinâmica das dispersões sólidas mostram um aumento da estabilidade térmica fármaco-carreadores, exceto as DSs com LSS.

Avaliação do perfil de dissolução das dispersões sólidas, conclui-se que apresenta um maior dissolução em comparação com o fármaco cristalino, com uma rápida taxa de liberação do fármaco nos meios fluido gástrico sem enzima pH 1,2 e tampão fosfato pH 7,5 para as DS_s contendo o LSS.

As dispersões sólidas quando preparadas e incorporado-se os carreadores LSS e PVP facilitadores de dissolução, obtidos através do método secagem por aspersão, mostraram uma maior dissolução na seguinte sequência: NFD: LSS:AER-SD > NFD:PVP:AER-SD > NFD:PEG400:AER-SD.

A difração de raios X em pó evidenciou modificações no padrão de difração das dispersões sólidas em relação ao nifedipino cristalino. Onde a maioria das DS_s mostrou padrões característicos de amorfização.

REFERÊNCIAS

- Abdou, H. M. **Dissolution**. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19. ed. Easton: Mack Publishin Company, v.1, p.593-604, 1995.
- Albers, A. P. F.; Melchiades, F. G.; Machado, R.; Baldo, J. B.; Boschi, A. O. **Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X**. *Cerâmica*, vol.48, n.305, p. 34-37, 2002.
- Alves, R.; Reis, T.V..; Silva, L.C. ; Storpírtis, S.; Mercuri, L.P.; Matos, J. do R. **Thermal behavior and decomposition kinetics of rifampicin polymorphs under isothermal and non-isothermal conditions**. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 46, n. 2, abr./jun, 2010.
- Ansel, H. C.; Popovich, N. G. & Allen, J. L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. São Paulo: Premier, 2007.568p.
- Araújo, C. R.; Mothé, C. G. **Uso de programa computacional aliado às técnicas de análise térmica para determinação de parâmetros cinéticos de compósitos de PU/fibra de curauá**. *Revista Analytica*, Rio de Janeiro, 2003, Maio, n.4, p. 37-43. ISSN 16773055.
- Aulton, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed, Porto Alegre: Artmed, 2005.
- Barzegar-Jalali,M; Alaei-Beirami,M; Javadzadeh,Y ; Mohammadi, G; Hamidi,A; Andalib,S; Adibkia,K; **Comparison of physicochemical characteristics and drug release of diclofenac sodium-eudragit® RS100 nanoparticles and solid dispersions**, *Powder Technol.* 219 (2012) 211–216.
- Bley, H; Fussnegger,B; Bodmeier,R; **Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends**. *International Journal of Pharmaceutics* 390 (2010) 165–173.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 398, 12 de novembro de 2004. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudo de Estabilidade. Brasília: Diário Oficial da União, 2004.

Brown, M. E., Glass, B. D. and Worthington, M. S. **Binary systems of nifedipine and various cyclodextrins in the solid state thermal, ftir, xrd studies.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, vol. 68, p. 63 -646, 2002.

Callister, William D. Jr. Wiley, John, Sons,. **Materials Science and Engineering an Introduction.** New York, NY,1991.

Chiou, W.L;Riegelman, S. (1969) **Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin.** J. Pharm. Sci. 58,1505–1510.

Clas, S. D.; Dalton, C. R.; Hancock, B. C. **Differential scanning calorimetry: applications in drug development.** *Pharmaceutical Science & Technology Today.* 1999, v.2, n.8, p. 311-20. ISSN 14615347.

Conceição, M. M. *Dissertação de Mestrado.* UFPB, João Pessoa, 2000.

Craig, D.Q.M. **The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers.** International Journal of Pharmaceutics, vol.231, p. 131–144, 2002.

DE Lucia, *et al.* **Farmacologia integrada.** 3 ed. Editora Revinter 2007.

dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone, Int. J. Pharm. 181 (2) (1999)143–151.

Dogan *et al.* **Thermal analysis study of imidazolinium and some benzimidazolium salts by tg.** J. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 91 (2008) 2, 395–400

Farmacopéia Britânica. Monographs A-I. London the Stationery Office. v. IV. p. 43, 2003.

Farmacopéia Portuguesa VII, 2002

Felix *et al.* **Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal Conditions.** Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol 95 (2009) 3, 877–880

Filho, R.O.C; Franco,P.I.B.M; Leles,M.I.G. **Stability studies on nifedipine tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry.** J Therm Anal Calorim, 2009.

Giron, D.; Goldbronn, C. **Use of DSC and TG for identification and quantification of the dosage form.** *Journal of Thermal Analysis*, vol.48, p. 473-483, 1997.

Glass, B. D.; Novák, Cs.; Brown, M. E. **The thermal and photostability of solid pharmaceuticals.** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2004, v.77, n.3, p.

Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11 ed, Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 1006-1009.

Guo, Y; Shalae, E; Smith,S; **Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions.** *Trends in Analytical chemistry* 49 (2013) 137–144.

Habib, M.J. **Pharmaceutical solid dispersion technology.** Technomic Publishing. 97p. 2001.

Hatakeyama, T.; Quinn, F. X. **Thermal Analysis: fundamentals and applications to polymer science.** 2ª ed, New York: John Wiley & Sons, 1999, p. 1-4.

Ionashiro, Massao. **Giolito: Fundamentos da Termogravimetria, Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial.** Araraquara: Giz editorial 2004.

Ivana, I; Ljiljana, Z; Mira,Z; **A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions.** *Journal of Chromatography A*, 1119 (2006) 209–215.

Kanig, J.L. (1964) **Properties of Fused Mannitol in Compressed Tablets.** *J. Pharm. Sci.* 53, 188–192

Kanig, J.L. (1964) **Properties of Fused Mannitol in Compressed Tablets.** *J. Pharm. Sci.*53, 188–192.

Kennedy,H; Hu,J; Gao,P; Li, L; Ali-Reynolds,A; Chal, B; Gupta,V; Ma, C; Mahajan,N; Akrami,A; Surapaneni,S; **Enhanced bioavailability of a poorly soluble VR1 antagonist using an amorphous solid dispersion approach: a case study,** *Mol. Pharm.* 5 (2008) 981–993.

Larini, L. **Fármacos e medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2008. 408p.

Levy, G. (1963) **Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals**. Am. J. Pharm. Sci. Support Public Health 135, 78–92.

Macedo, A. M. **Estudos de Correlação de Parâmetros Térmicos e de Dissolução do Paracetamol na Caracterização Tecnológica de Desintegrantes**. 2008. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. 102 p.

Maestrelli, F., Zerrouk, N., Chemtob C., Mura,P. **Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells**, Int. J. Pharm. 271 (1/2) (2004) 257–267.

Maestrelli,F; Zerrouk,N; Chemtob,C; Mura,P. **Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells**, Int. J. Pharm. 271 (1/2) (2004) 257–267.

Matos, J.R.; Mercuri, L.P.; Araujo, G.L.B. **Aspectos gerais relativos ao desenvolvimento farmacotécnico de medicamento: análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos**. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. (Eds.). Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.32-65, 2009.

Medeiros *et al*, **Thermal Stability of Paracetamol and its Pre-Formulates Obtained by Spray Drying**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 88 (2007) 2, 377–382nilvadipine. J. Contr. Release 108, 386–395.

Núñez-vergara, L. J.; Bollo, S.; Fuentealba, J.; Sturm, J. C.; Squella, J. A. **Electrochemical and Spectroelectrochemical Behavior of the Main Photodegradation Product of Nifedipine: The Nitrosopyridine Derivative**. Pharmaceutical Research, 2002, v.19, n.4, p. 523-529. ISSN 07248741.

Oliveira, M.A.; Yoshida, M.I.; Gomes, E.C.deL.; Mussel, W. N.; Vianna-Soares, C.D.; Pianetti, G.A. **Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas**. Química Nova, vol. 33, nº. 8, p. 1653-1657, 2010.

Padilha, A. F. **Materiais de Engenharia. Microestrutura e Propriedades**. Curitiba: Hemus Editora. 2000, p. 349.

Paudel, A.; Worku, Z.A.; Mees, J.; Guns, S.; Mooter, G.V.den. **Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by secagem por aspersãoing: Formulation and process considerations.** International Journal of Pharmaceutics, 2012.

Prista, L.V.N.; Alves, A.C. M. e Campos, R.M. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galenica.** 3. ed. Lisboa: Fundação Galouste Guldenkian,1990.

Qian. F, Huang. J, Hussain MA. **Drug-polymer solubility and miscibility: Stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development.** J Pharm Sci. 2010;99(7):2941–7..

Reves, J.G; Kissin, L; Lell, W.A et al. **Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists.** Anesthesiology,1982;57:504-518.

Rosendorff C., Black H.R., Cannon C.P., et al. 2007. **Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention.** *Circulation*, 115:2761–88.

Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Quinn, M.E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6^a ed London-Chicago: Published by the Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association, 2009.

Sekiguchi, K. and Obi, N. (1961) **Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of.**

Sekiguchi, K. and Obi, N. (1964) **Studies on Absorption of Eutectic Mixture. li. Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits.**

Serajuddin A. **Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs.** J Pharm Sci. 1999;88:1058–66.

Silva, E.C.da; Paola, M.V.R.V.; Matos, J.R. **Análise térmica aplicada à cosmetologia.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 43, n. 3, jul./set, 2007.

Silva, R.M. F, Medeiros, F.P.M, Nascimento, T.G, Macêdo R.O, Rolim, P.J. **Thermal characterization of inidavir sulfate using TG, DSC and DSC-Photovisual.** *J Therm Anal Calorim.* 2009; 95(3):965-8.

Simonelli, A.P. et al. (1969) **Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates.** *J. Pharm. Sci.* 58, 538–549

Sinko, P.J. **Martin – Físico- farmácia e ciência farmacêutica.** Editora Artmed. 5^a ed. 810p. 2008.

Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nienam, T. A. **Princípios de Análise Instrumental.** 5^a ed, Porto Alegre: Bookman, 2002, p. 271, 640 e 704-712

Souza, K. J.; Aléssio, P. V.; Gomes, A. J. P. S. **Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente:** parte I. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada*, 2009, v.30, n.3, p. 257-261. ISSN 1808-4532.

Stulzer H.K; Silva M.A; **Estudo de estabilidade de grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril.** *Acta Farm Bonaer.* 2006; 25(4):497-504.

Tanaka, N. et al. (2005) **Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of**

Tantishaiyakul, V; Kaewnopparat,N., Ingkatawornwong,S; **Properties of solid**

Thomas, M. J. K.; Barnes, J. D.; Denney, R. C.; Mendham, J. **Vogel: Análise Química Quantitativa.** 6 ed, Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002, p. 265-276.

Urbanetz, N.A. (2006) **Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol** 2000. *Eur. J. Pharm. Sci.* 28, 67–76

Valizadeh, H., Zakeri-Milani,P., Barzegar-Jalali, M., Mohammadi,G., Danesh-Bahreini, M.A, Adibkia,K., Nokhodchi,A . **Preparation and characterization of solid dispersions of piroxicam with hydrophilic carriers,** *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33 (1) (2007) 45–56.

Valizadeh, H; Zakeri-Milani, Barzegar-Jalali, M; Mohammadi,G; Danesh-Bahreini,M.A, Adibkia, K; Nokhodchi,A, **Preparation and characterization of solid dispersions of piroxicam with hydrophilic carriers,** *Drug Dev. Ind. Pharm.* 33 (1) (2007) 45–56.

Van den Mooter, G. et al. (2006) **Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs**. Int. J. Pharm. 316, 1–6

Van den Mooter, G., Weuts, I., De Ridder, T., Blaton, N., 2006. **Evaluation of InutecSP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs**. Int. J. Pharm. 316, 1–6.

Vasconcelos,T; Sarmiento, B; Costa,P; **Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs**. Drug Discovery Today vol.12 n. 23/24 dez.2007

Weuts,I; Kempen,D; Verreck,G; Decorte,A; Heymans,K; Peeters,J; Brewster,M; Mooter,G.V; **Study of the physicochemical properties and stability of solid dispersions of loperamide and PEG6000 prepared by spray drying**, Eur. J. Pharm. Biopharm. 59 (1) (2005) 119–126.

YOSHIDA, M. I. *Tese de Doutorado*. Instituto de Ciências Exatas, UFMG. Belo Horizonte, 1993.

